

Aus dem Institut für Anästhesie (Direktor: Prof. Dr. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Wirkungszeitverlängerung von einem Lokalanästhetikum
durch Zusatz von Dextranen verschiedenen Molekulargewichts
mit und ohne Adrenalin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität

vorgelegt 1972
von Brigitte Zander, geb. Gertitschke
aus Kassel

Aus dem Institut für Anästhesie (Direktor: Prof. Dr. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Wirkungszeitverlängerung von einem Lokalanästhetikum
durch Zusatz von Dextranen verschiedenen Molekulargewichts
mit und ohne Adrenalin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität

vorgelegt 1972
von Brigitte Zander, geb. Gertitschke
aus Kassel

Dekan: Professor Dr. R. Wolf

Referent: Professor Dr. H. Nolte

Korreferent: Professor Dr. R. Frey



INHALTSVERZEICHNIS

I	<u>Einleitung</u>	Seite 1
II	<u>Material</u>	
	A Mepivacain	3
	B Dextrane	
	1. Macrodex	6
	2. Rheomacrodex	7
III	<u>Versuchsdurchführung</u>	
	1. Planung	9
	2. Methodik	10
	3. Technik	11
	4. Ergebnisse	12
IV	<u>Statistische Methoden</u>	14
	V <u>Statistische Auswertung</u>	16
VI	<u>Diskussion</u>	18
VII	<u>Zusammenfassung</u>	23
VIII	<u>Literaturverzeichnis</u>	25
IX	<u>Anhang:</u> 4 Abbildungen	32
	Varianzanalyse	36
	3 Tabellen	37-38

Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0033

I) EINLEITUNG

Lokalanästhetika länger am Ort ihrer Wirkung zu halten und damit die Zeit für einen operativen Eingriff auszuweiten und die postoperative Phase länger schmerzfrei zu halten, wären wünschenswerte Eigenschaften.

Dahn berichtet 1953 über eine Kombination von Lidocain mit Noradrenalin der Macrodex zugesetzt wurde. Dabei beobachtete er eine verzögerte Resorption des Lokalanästhetikums, auch ließ sich der Anästhesiebereich gut abgrenzen (5).

Hohmann machte 1954 und 1956 Versuche mit einer Macrodex-Xylokain-Plombe zur Periduralanästhesie. Bei der alleinigen Anwendung des Lokalanästhetikums konnte die Ausdehnung der Anästhesie nicht sicher abgegrenzt werden. Durch den Zusatz von Macrodex erreichte auch er eine ähnlich günstige Wirkung wie Dahn (17/18).

Auch Loder erprobte 1960 eine Mischung aus Lignocain und einem Dextran. Seine Beobachtungen ergaben einen durchschnittlichen analgetischen Effekt von sechs Stunden (24).

Auf Grund erfolgreicher Untersuchungen mit Macrodex 6% als Zusatz zu einem Lokalanästhetikum bei Ulnarisblockaden, über die Nolte et al. berichten, wollten wir feststellen, ob solche Lösungen auch in der lokalen Infiltrationsanästhesie eine Wirkungszeitverlängerung

zeigen (28). Eine Untersuchung auf diesem Gebiet durch F. Knorr mit 0,5% und 1% Mepivacain und Zusätzen von Dextran und Adrenalin erbrachten keine statistisch signifikanten Wirkungszeitverlängerungen (19).

II) MATERIAL

Zur Untersuchung verwendete Mittel:

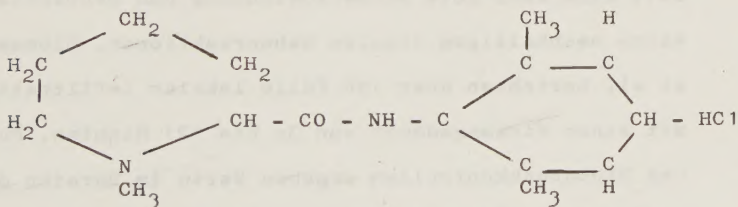
A Mepivacain

B Dextrane

Zur Prüfung der Wirkungszeitverlängerung nahmen wir Mepivacain 2% mit und ohne Adrenalin 1:200 000 und zwei Dextrane verschiedenen Molekulargewichts, Macrodex^R mit 60 000 und Rheomacrodex^R mit 40 000.

A Mepivacain

Mepivacain wurde 1956 von af Ekenstam, Egnér und Persson synthetisiert. Chemisch handelt es sich um d,1,N- Methylhexahydropicolinyl-2,6-dimethylalanidhydrochlorid (8).



Es ist in Deutschland unter dem Namen Scandicain^R 1) eingeführt. In anderen Ländern heißt es Carbocain. Mepivacain ist ein weißes, geruchloses, kristallines

1) Scandicain^R - Hersteller Woelm, Eschwege

Pulver mit einem Molekulargewicht von 282,8. Das Hydrochlorid ist im Gegensatz zur Base in Wasser leicht löslich und läßt sich infolge der Stabilität der Amidverbindung einwandfrei sterilisieren. Adrenalinfreie Lösungen können nachsterilisiert werden, ohne dabei an Wirkung zu verlieren (7).

Die tierexperimentellen, pharmakologischen Untersuchungen unternahm M. Frahm. Sie beobachtete eine gute analgetische Wirkung bei Infiltrationen (9). Die biologische Veränderung im Organismus und die Ausscheidung von Mepivacain prüften Kristerson et al. an Mäusen und Ratten (22). Die ersten Versuche zur klinischen Erprobung erfolgten durch K.G. Dhunér et al. 1956 und T.C. Gray und J.M. Mundford 1957 (7/13). In den Fällen, in denen Mepivacain zur Infiltrationsanästhesie verwendet wurde, erreichte man nach kurzer Zeit eine sehr gute Schmerzbetäubung und beobachtete keine nachhaltigen lokalen Nebenreaktionen. Blöemertz et al. berichten über 156 Fälle lokaler Infiltrationen mit einer Wirkungsdauer von 30 bis 121 Minuten. Puls- und Blutdruckkontrollen ergaben Werte im Bereich der Norm. Kreislaufbeeinflussung und Atemveränderungen wurden nicht beobachtet. Die mehrmalige Anwendung von Mepivacain beim gleichen Patienten brachte keine allgemeine oder allergische Reaktion. Ein Einfluß auf die

Blutgerinnung konnte nicht festgestellt werden. Nothes und Schabert untersuchten Aufnahme, Resorption und Ausscheidung, die bei 6mg/kg Körpergewicht niemals toxische Blutwerte annahm. Im Vergleich zu Procain wurde festgestellt, daß für eine ausreichende Anästhesie die Mepivacainmenge um die Hälfte bis zu einem Drittel niedriger angesetzt werden kann. Mepivacain hat - wie verschiedentlich beobachtet - in der zweiprozentigen Lösung ohne Zusätze von Adrenalin einen leicht vasokonstriktorischen Effekt. Der Zusatz von Adrenalin ergibt bei einer Konzentration von 1:200 000 eine ausreichende Vasokonstriktion, sekundäre Hyperämie tritt nicht in Erscheinung (12, 14, 16, 21, 22, 25, 26, 27, 30, 31, 33).

B Dextrane

1. Macrodex

Dextran ist ein Polysaccharid, das von dem Bacterium *Leuconostoc mesenteroides* gebildet wird. Es setzt sich aus etwa 200 000 Glukosemolekülen zusammen. Sie sind meist 1-6-glykosidisch gebunden. Bruchstücke um 60 000 Molekulargewicht werden durch hydrolytische Spaltung gewonnen. Sie bilden die Grundlage des bei uns handelsüblichen Dextrans Macrodex^R 1), einer 6%igen Lösung von Dextran in 0,9%iger NaCl-Lösung (1).

Beim Schock, nach akutem Blutverlust und nach Verbrennungen mit allgemeinem Flüssigkeitsverlust wird Macrodex hauptsächlich angewendet.

Versuche von Hellmann ergaben, daß beim Menschen 92% des zugeführten Dextran-Präparates innerhalb von zehn Tagen ausgeschieden wurden, davon etwa ein Drittel über die Lunge. Der Ausscheidungsweg wurde mit Hilfe von Isotopen markiert. Was den Körper nicht über die Niere verläßt, erfährt einen Umbau durch Depolymerisation. Zwischenprodukte können im intermediären Stoffwechsel verwertet

1) Hersteller: Knoll AG, Ludwigshafen

werden (16). Die nicht harnfähigen Makromoleküle unterliegen einem enzymatischen Abbau, wie Ammon nachgewiesen hat (2). Untersuchungen von Spielmann ergaben, daß die kolloidalen Volumenersatzmittel in keiner Weise serologische Reaktionen stören. Man kann auch nach Macrodexgabe die Blutgruppe einwandfrei bestimmen.

2. Rheomacrodex

Rheomacrodex ^R10% 1) ist eine 10%ige wässrige Lösung besonders ausgewählter, niedermolekularer Dextrane - mittleres Molekulargewicht von 40 000 - mit 0,9%iger Natriumchloridlösung. Es ist ein Plasmaexpander, nach dessen Infusion das intravasale Volumen zunimmt. Allerdings ist diese Wirkung begrenzt. Schon innerhalb von 90 Minuten klingt der Expansionseffekt ab.

Die Indikation für Rheomacrodex liegt im wesentlichen auf einem anderen Gebiet. Die Infusion dieser Dextranlösung bewirkt die Auflösung intravaskulärer Aggregation von Blutzellen und sorgt für eine bessere Kapillardurchströmung (10).

Die Mikrozirkulation wird wieder in Gang gebracht, und die Sauerstoffzufuhr zu allen Geweben verbessert.

1) Rheomacrodex ^R10% - Hersteller Knoll AG, Ludwigs-
hafen

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist der extrakorporale Kreislauf, wobei es auf die Verhinderung der Pseudagglutination ankommt (14).

Dextran ist ein starkes Antigen, sowohl in seiner ursprünglichen Polysaccharid- als auch in der hydrolytisch gespaltenen Form. Die Antigenwirkung müßte seinen wiederholten Gebrauch ausschließen.

Bei den großen Mengen einer Infusion entwickeln sich in der Regel jedoch keine Antikörper, was auf eine immunologische Paralyse zurückgeführt wird. Bei der subkutanen Applikation besteht allerdings erhöhte Gefahr der Sensibilisierung (unter 10%). Dextran-Anaphylaxie wurde bisher nur gelegentlich beobachtet (3).

III) VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

1. Planung

Die Versuche wurden an 12 freiwilligen Personen, jeweils sechs männlichen und weiblichen im Alter zwischen 21 und 28 Jahren vorgenommen. Die jeweiligen Untersuchungsgänge bestanden aus vier Personen, so daß in drei Durchgängen alle Beteiligten getestet wurden. Scandicain wurde in der 2%igen Lösung in vier Zusammensetzungen verwendet. Die Zusätze waren Macrodex 6%, Macrodex 6% mit Adrenalin 1:200 000 (1:1), Rheomacrodex 10%, Rheomacrodex 10% mit Adrenalin 1:200 000 (1:1). Um die Konzentration von Scandicain konstant zu halten, wurde bei den Mischungen auf gleich große Zusätze geachtet.

Die vier Mischungen:

1. Scandicain 2% mit Macrodex 6%
2. Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 und Macrodex 6%
3. Scandicain 2% mit Rheomacrodex 10%
4. Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 und Rheomacrodex 10%.

Alle Versuchspersonen bekamen jede Lösung in einem Untersuchungsgang verabreicht. Die Umweltbedingungen

wurden durch gleiche Untersuchungszeiten, gleichen Raum und gleiche Hilfspersonen möglichst konstant gehalten.

2. Methodik

Die Untersuchung wurde als doppelter Blindversuch unternommen. Injiziert wurde in vier dorsale Unterarmfelder. Durch die Versuchsanordnung im Lateinischen Quadrat wurden alle Lösungen bei jeder Versuchsperson angewandt, doch jeweils an verschiedenen Hautbezirken. Bei keiner Person bestand die gleiche Felderverteilung, jede Lösung wurde an jeder Stelle drei Mal injiziert. Dadurch wurden mögliche Wirkungsunterschiede ausgeschaltet, die durch die Lokalisation bedingt sein könnten (23, 33). Eine neutrale Person numerierte die vier Lösungen und spritzte sie auf der Streckseite des Unterarms, jeweils etwa vier Quadratzentimeter große Hautfelder mit jeweils vier Milliliter der Lösung, wie Nolte angibt (27). Weder die Versuchsperson noch der Untersucher wußten, um welche Substanz es sich an den einzelnen Meßstellen handelte.

Mit einem Algesiometer konnte der so infiltrierte Hautbezirk auf seine Schmerzempfindlichkeit geprüft werden. Die Messungen erfolgten zum ersten Mal sofort nach Injektion, während der ersten halben Stunde in fünfminütigem Abstand und bis zum Eintritt der Algesie in 15 Minuten Abstand.

3. Technik

Die Messung der Schmerzfreiheit erfolgte mit dem Algesiometer nach Dr. Kaltenbach und Ploog. An dem Instrument läßt sich, ähnlich wie bei einem Kugelschreiber die Mine, durch Druck auf einen gefederten Knopf eine feine Nadel aus der Spitze hervorbringen. Diese Nadel verschwindet wieder in dem Algesiometer beim Aufsetzen auf einen festen Gegenstand nach dem Grad des Drucks. Zur Messung ist am Ende des Instruments eine Skala angebracht, die in Stufen von 1-7 den ausgeübten Druck registriert. Dabei ist sieben die stärkste Stufe und entspricht einem Druck von 2670 g/mm^2 . Wurde bei dieser Stärke kein Druck mehr empfunden, galt das als Eintritt der Anästhesie. Gemessen wurde im Innenbereich des Vierecks.

4. Ergebnisse

Die Messungen können unterteilt werden nach Versuchspersonen und den verwendeten Medikamenten, dazu Tabelle 1 und Abbildung 1.

Im Mittel ergeben sich für jede der verwendeten Medikamentenkombinationen:

1. Scandicain 2% + Macrodex 6% (1:1)	145 min
2. Scandicain 2% + Adrenalin 1:200 000 + Macrodex 6% (1:1)	216 min
3. Scandicain 2% + Rheomacrodex 10% (1:1)	127 min
4. Scandicain 2% + Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10% (1:1)	157 min

Die Einzeldaten über die Trennung der Geschlechter sind in Tabelle I und II aufgeführt.

Die Gruppen im Einzelnen betrachtet:

1. Scandicain 2% mit Macrodex 6% (1:1)

Die längste Analgesie betrug 257 min, die kürzeste fünf Minuten. Die Person mit dem Fünf-Minuten-Wert fällt bei allen getesteten Lösungen mit extrem niedrigen Werten auf. In jedem Fall trat sofort nach Injektion volle Schmerzfreiheit auf. Im Mittel hielt die Anästhesie bei den männlichen 150 und bei

den weiblichen Versuchspersonen 140 min an, bei einer mittleren Abklingquote von 31 min.

2. Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 und Macro-dex 6% (1:1)

Längste Schmerzfreiheit 405 min, kürzeste Dauer 10 min, keine Latenzzeit. Mittlere Analgesie bei den männlichen 257, bei den weiblichen Personen 175 min, mittlere Regressionszeit 23 min.

3. Scandicain 2% und Rheomacrodex 10% (1:1)

Bei einer Versuchsperson fünf Minuten Latenzzeit bis zum Einsetzen der völligen Schmerzfreiheit, die insgesamt zwischen 260 und 30 min betrug, Mittelwerte 125 min (männlich) und 129 min (weiblich), mittlere Abklingzeit 27 min.

4. Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 und Rheo-macrodex 10% (1:1)

Drei Versuchspersonen reagierten mit einer Latenzzeit von etwa fünf Minuten, eine zeigte überhaupt keine meßbare Analgesie, während die längste 357 min dauerte. Weibliche Personen 205 min, männliche 109 min mittlere Dauer, Regression im Mittel 20 min (Abbildungen 1-3).

IV) STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Auswertung zur Nachprüfung wie weit die Zusatzmittel Macrodex 6% und Rheomacro dex 10% die Anästhesiezeiten verlängern, erfolgte mit Hilfe der mehrfachen Variananalyse nach R.A. Fischer. In unserem Fall ergab sich ein partiell hierarchisches Modell mit den fünf Faktoren:

1. Geschlecht, 2. Tage, 3. Versuchspersonen, 4. Zusatz von Macrodex 6% / Rheomacrodex 10% und 5. Zusatz von Adrenalin, wobei der Faktor Drei den Einflußgrößen Eins und Zwei untergeordnet ist.

Geprüft wurde der Unterschied der Mittelwerte von Macrodex 6% und Rheomacrodex 10%, der Geschlechter und Adrenalinzusatz. Geklärt werden sollte, ob die Wirkungszeitverlängerung von der Art des Dextrans abhängig ist und inwieweit Adrenalin an der Zeitverlängerung beteiligt ist.

Im F-Test wird geprüft, ob die Differenz der Meßwerte größer ist, als bei der zugrundeliegenden Versuchsstreuung zu erwarten wäre. Der F-Test wird nach der theoretischen F-Verteilung mit den Freiheitsgraden des Zählers und Nenners beurteilt. Ist der Quotient F kleiner als entsprechende Werte der F-Verteilung mit der Irrtumswahr-

scheinlichkeit gleich $P = 0,05$, dann ist die Varianz zwischen den einzelnen Gruppen nicht gesichert größer als der Versuchsfehler, und ein Unterschied zwischen den Gruppen läßt sich nicht nachweisen. Zwischen $P = 0,05$ und $P = 0,01$ liegende F-Werte werden als auffällig bezeichnet, bei F-Werten größer als 0,01 kann man annehmen, daß gesicherte Mittelwertunterschiede bestehen (33).

V) STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle II zusammengestellt. Die Berechnung des korrekten F-Testes erfolgte nach den von Le Loi und Dixon angegebenen Regeln (6).

Bei der Gesamtbetrachtung ergab sich sowohl für den Vergleich der Dextrane wie auch des Adrenalinzusatzes kein statistisch signifikanter Unterschied. Es waren lediglich die Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungstagen deutlich nachweisbar ($P < 0,01$). Ausserdem ergab sich eine auffällige Wechselwirkung zwischen den Einflußgrößen Geschlecht und Dextrane, das heißt Frauen reagierten in unserer Untersuchung mit einer größeren Verlängerung der Analgesie bei Rheomacrodex 10% als die Männer. Für den Zusatz Macrodex 6% ergab sich die umgekehrte Konstellation (Tabelle II und III). Daher mußte die Wirkung der Dextrane für die Geschlechter getrennt verglichen werden. Jedoch ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied. Aus der Aufstellung erkennt man, daß sich die Bereiche $\bar{X} + 2s$ $\bar{X}$ für den entsprechenden Vergleich deutlich überlappen.

Durch die variananalytische Auswertung (Streuungszerlegung) wurde erreicht, daß die nicht interessierenden Einflußgrößen, z.B. Tages- und Personeneffekte, bei der Durchführung des eigentlich interessierenden Vergleichs (Effekte der untersuchten Zusätze) ausgeschaltet wurden.

VI) DISKUSSION

Bei der subkutanen Infiltration von Scandicain 2%, dem Macrodex 6% und Rheomacrodex 10% zugesetzt wurden, konnte auf Grund der erheblichen Streuung der Mittelwerte keine bindende Aussage gemacht werden. Auch der Zusatz des Vasokonstrictors Adrenalin hatte keine Zeitverlängerung innerhalb der statistischen Signifikanz zur Folge. Macrodex 6% zeigt bei beiden Geschlechtern gegenüber Rheomacrodex 10% einen geringen zeitlichen Vorteil. Bei Adrenalinzusatz ist die längere Schmerzfreiheit beim männlichen Geschlecht erheblich gegenüber Rheomacrodex 10%. Bei den weiblichen Versuchspersonen steigt die Wirkungszeit bei Rheomacrodex 10% und Adrenalinzusatz im Vergleich zum Macrodex 6%.

Bei allen ermittelten Werten ist die mittlere Standardabweichung sehr groß, am auffallendsten bei der längsten Analgesiezeit, Macrodex 6% mit Adrenalin beim männlichen Geschlecht. Die Regressionszeiten liegen zwischen 20 und 31 Minuten und zeigen keine Besonderheiten. Nach der Einführung von Mepivacain machten Dhunér und Oljelund die ersten klinischen Versuche über die Wirkungszeit. Sie verglichen dabei mit dem schon be-

kannten Lidocain. Bei ihren subkutanen Infiltrationen erzielten sie mit dem zweiprozentigen Mepivacain eine mittlere Wirkungsdauer von 48,9 min, bei einer Standardabweichung von 21,9 min. Durch Zusatz von Adrenalin 1:200 000 erhöhte sich die Anästhesiedauer auf 164 min, Standardabweichung 47 min (7).

Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Blöemertz et al. für Mepivacain 2% 31 min, Mepivacain mit Adrenalin 1:200 000 176 min (4).

1960 unternahmen Loder et al. als erste Versuche, einem Lokalanästhetikum - Lidocain - eine Mischung aus 10%igem Dextran und 5% Glukose - genannt Dextraven - zuzusetzen. Sie erreichten eine erhebliche Steigerung der schmerzfreien Zeit. Lidocain allein brachte 60 min, mit Adrenalin 1:250 000 150 min Analgesie. Durch den Zusatz von Dextraven erhöhte sich die Zeit auf sechs Stunden und mit Adrenalin sogar auf zehn Stunden. Diese Untersuchungen erfolgten als klinischer Versuch, nicht unter wissenschaftlich exakten Voraussetzungen (24). Auffallend war jedoch die Wirkungszeitverlängerung nach dem Zusatz von Dextraven.

Hohmann benutzte zur Ausführung einer Periduralanästhesie eine Plombe aus Macrodex und Lidocain mit Noradrenalin, ohne die Wirkungsdauer zu messen. Nolte et al. erprobten zum ersten Mal eine Mischung aus Scandicain 2% und Macrodex 6% in der Leitungsanästhesie. Sie erreichten bei Ulnarisblockaden eine verlängerte Wirkung: Scandicain 1% mit Adrenalin 1:200 000 erbrachte 146 min, Regression 23 min. Der Zusatz von Macrodex 6% steigerte die Analgesie auf 189 min (Regression 34 min) (17, 18, 28).

Der Wirkungsmechanismus konnte nicht geklärt werden. Hypothetisch nahm man an, die größeren Dextranmoleküle würden einen allzuschnellen Abtransport des Lokalanästhetikums bremsen. Es war daher naheliegend, auch in der Infiltrationsanästhesie einen ähnlichen Wirkungserfolg anzunehmen.

Erste Untersuchungen dazu unternahm F. Knorr mit verschiedenen Scandicain-Konzentrationen und Zusätzen von Adrenalin und Macrodex. Es wurden bei 1%igem Scandicain und Adrenalin 1:200 000 und Macrodex 6% eine Analgesie von 313 min erreicht, ohne das Dextran waren es 278 min. Statistisch

ließen sich aber keine signifikanten Aussagen machen (20).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte die allgemeine Tendenz bestätigt werden, daß Macrodex 6% als Zusatz zu einem Lokalanästhetikum die Wirkungszeit verlängert. Aus den Untersuchungen von Dhunér ergab sich für Mepivacain 2% mit Adrenalin 1:200 000 eine mittlere Analgesiezeit von 164 min, die sich im vorliegenden Versuch nach Zusatz von Macrodex 6% auf 216 min erhöhte. Bei der alleinigen Verwendung des Lokalanästhetikums und Macrodex 6% erzielten wir mit 145 min einen etwas niedrigeren Wert als Mepivacain mit Adrenalin ergeben hatte (7).

Mit dem niedermolekularen Rheomacrodex 10% erreichten wir ohne Adrenalinzusatz 127,5 min (Regression 25 min) und mit Vasokonstriktor 157 min (20 min). Der letzte Wert liegt um die mittlere Analgesiedauer, die Dhunér allein mit Mepivacain und Adrenalin registrierte. Gegenüber den reinen Mepivacainzeiten ließ sich durch jeden Zusatz eine Steigerung der Wirkungsdauer messen, wobei Adrenalin allein den zeitlich größten Gewinn erbrachte. Da auch Macrodex 6% als Zusatz eine gleich große Wirkungssteigerung zeigt,

kann man annehmen, daß sich die beiden Zeiten addieren. Zwar läßt sich nach den Meßergebnissen unserer Untersuchung statistisch keine Sicherung finden, man kann aber annehmen, daß der Zusatz von Macrodex 6% zu einem Lokalanästhetikum einen positiven Einfluß auf die Dauer der Schmerzfreiheit hat.

VII) ZUSAMMENFASSUNG

In einem doppelten Blindversuch an zwölf freiwilligen Versuchspersonen, sechs männlichen und sechs weiblichen, wurde die Wirkungszeit des Lokalanästhetikums Scandicain 2% mit Zusätzen von Dextronen geprüft. Das Lokalanästhetikum wurde in vier Zusammensetzungen jeweils in der zweiprozentigen Form verwandt, zwei Lösungen enthielten ausserdem Adrenalin in der Konzentration 1:200 000. Die beiden Dextrane unterschieden sich durch die Grösse ihrer Moleküle: Macrodex 6% hat ein mittleres Molekulargewicht von 60 000, während die Moleküle von Rheomacrodex 10% im Mittel 40 000 messen. Jede Versuchsperson erhielt jede Lösung in einem Versuchsgang in vier verschiedene Hautfelder der Unterarme injiziert. Mit Hilfe eines Analgesiemeters konnte die Zeit der Schmerzfreiheit registriert werden. Die Gesamtwirkungszeit setzte sich aus den Durchschnittswerten für männliche und weibliche Versuchspersonen zusammen (Abbildung 4). Die Ergebnisse:

- | | |
|---|-----------|
| 1. Scandicain 2% und Macrodex 6% | 145,4 min |
| 2. Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000
+ Macrodex 6% | 216,2 min |

- | | |
|--|-----------|
| 3. Scandicain 2% + Rheomacrodex 10% | 127,5 min |
| 4. Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 | |
| + Rheomacrodex 10% | 157 min |

Bei der Varianzanalytischen Auswertung ließen sich für unsere Untersuchungen statistisch signifikante Verlängerungen der Wirkungszeit durch Dextrane und Adrenalinzusatz nicht nachweisen.

VIII) LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahnefeld, F.W.; Halmagy, M.; Überla, K.:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler
Volumenersatzmittel
Anästhesist 14, 137-144 (1965)
2. Ammon, R.:
Enzymologia 15 II, Fasc. 4, 245-251 (1963)
3. Bailey, G.; Strub, R.L.; Klein, R.C.;
Salvaggio, J.:
Dextran-induced anaphylaxie
JAMA 200, 10, 889-891 (1963)
4. Bloemertz, C.B.; Allameh; Höhne, D.:
Fortschrittliche Lokalanästhesie mit Me-
pivacain
Anästhesist 12 , 359-361 (1963)
5. Dahn, H.:
Zur Methodik der Periduralanästhesie
Geburtsh. Frauenheilkunde 13, 118-123
(1953)
6. Dudeck, J.:
Vereinfachte Regel zur Bestimmung des
F-Tests bei partiell hierarchischen Mo-
dellen der Varianzanalyse
Metrika 1971

7. Dhunér, K.G.; Oljelund, O.; Aaagesen, G.:
Carbocain-d, L-N-Methyl-Pipecolic Acid
2,6 - Dimethylanilide- a new local anaesthetic agent
Acta chirurg. Scand. 112, Fasc. 5, 350-358 (1956)
8. af Ekenstam, B.; Egnér, B.; Ulfendahl, L.R.;
Dhunér, K.G.; Oljelund, O.:
Trials with carbocaine
Brit. Journal o. Anaesthesia 28, 503-506 (1956)
9. Frahm, M.:
Beiträge zur pharmakologischen Auswertung neuer Lokalanalgetika
Anaesthesist 7, 44-56 (1958)
10. Gelin, L.E.:
Hämatorheologische Veränderungen bei Trauma
Bibliotheca Haematologica 16, 67-77 (1963)
11. Goodman; Gilman:
Agents affecting volume und composition of body fluids
Pharmacological basis of therapeutics 3, 776 (1965)

12. Gordon, R.A.; Kerr, J.H.; Taylor, R.:
A laboratory and clinical evaluation of
Mepivacain
13. Gry, T.C.; Mumford, J.M.:
British Journal of Anaesthesie 29, 210 (1957)
14. Griesser, G.: Über ein neues Lokalanaesthe-
tikum
Dtsch. med. Wschr. 82 , 2071-2073 (1957)
15. Grünert, R.D.; Oeff, K.:
Möglichkeiten der Verwendung von niedermole-
kularen Dextranen beim extrakorporalen Kreis-
lauf
Thoraxchirurgie 9, 361 (1962)
16. Hansson, E.; Hoffmann, P.; Kristerson, L.:
Fate of Mepivacain in the body: II. Excre-
tion and biotransformation
Acta Pharmalogica et Toxicologica 22, Fasc.
3, 213-223 (1965)
17. Hellmann:
National Academy of Sciences-National Re-
search Council, Washington 1951
18. Hohmann, G.:
Erfahrungen mit einer Macrodex-Xylocain-
Plombe zur Periduralanaesthesie
Chirurg 25, 517-518 (1954)

19. Hohmann, G.:

Kreislaufwirkung einer Macrodex-Lidocain-
1-Noradrenalinlösung in der Peridural-
anaesthesie
Anaesthesist 5, 18-19 (1956)

20. Knorr, F.:

Der Einfluß von Dextran 6% auf die Wir-
kungsdauer von Lokalanaesthetika bei der
Infiltrationsanaesthesie
Dissertation, Mainz 1969

21. Kuss, F.; Keseberg, A.:

Scandicain^R, ein neues Lokalanästhetikum
Therapiewoche 13, 450 (1963)

22. Kristerson, L.; Hoffmann, P.; Hansson, E.:

Fate of Mepivacain in the body I: Whole-bo-
dy autoradiographic studies of the distri-
bution of ¹⁴C-labelled Mepivacain in mice
Acta Pharmacologica et Toxicologica 22,
Fasc. 3, 205-212 (1965)

23. Jörgensen, S.:

Concentration of Adrenalin in local anaesthe-
tics
Nordisk Medicine 21 (1965)

24. Kreyszig, E.:

Statistische Methoden und ihre Anwendung
238-265 (1960)

25. Loder, R.E.:

A local-anaesthetic solution with longer
action

Lancet 346-347 (1960)

26. Matthes, H.; Schabert, F.:

Blutspiegel von Mepivacain nach Injektion
in verschiedene Gewebe

Anaesthesist 15, 59-60 (1966)

27. du Mesnil de Rochemeont, W.; Hensel, H.:

Messungen der Hautdurchblutungen am Menschen
bei Einwirkung verschiedener Lokalanästhe-
tika

Arch.exp.Path.Pharm. 239, 464-474 (1960)

28. Nolte, H.:

Die Technik der Lokalanästhesie
Springer Verlag, 1966

29. Nolte, H.; Puente-Edigo, J.J.; Dudeck, J.;

Niemer, M.:

Wirkungsverlängerung der Lokalanästhesie
durch Dextran 6%

Anaesthesist 16, 221-224 (1967)

30. Nordquist, P.; Dhunér, K.G.:

Influence of local anaesthetic with vaso-
constrictors upon circulation an metabolism

Acta anaesth. Scand. 5, 63 (1961)

31. Sauer, P.H.:

Erfahrungen mit dem neuen Lokalanästhetikum
Scandicain (Mepivacain) in der Hals-Nasen-
Ohren Heilkunde

HNO 11, 61-62 (1963)

32. Spielmann, W.:

Können moderne Plasmavolumenexpander die
Ergebnisse der serologischen Untersuchungen
vor Bluttransfusionen stören?

Springer Verlag, 1964

33. Ulfendahl, H.R.:

Some pharmacological and toxicological pro-
perties of a new local anaesthetic, Car-
bocain^R

Acta anaesth. Scand. 1, 81-86 (1957)

34. Weber, E.:

Grundriß der biologischen Statistik für
Naturwissenschaftler, Landwirte und Medi-
ziner 5, 165-235 (1964)

IX) ANHANG

4 Abbildungen

1 Varianzanalyse

3 Tabellen

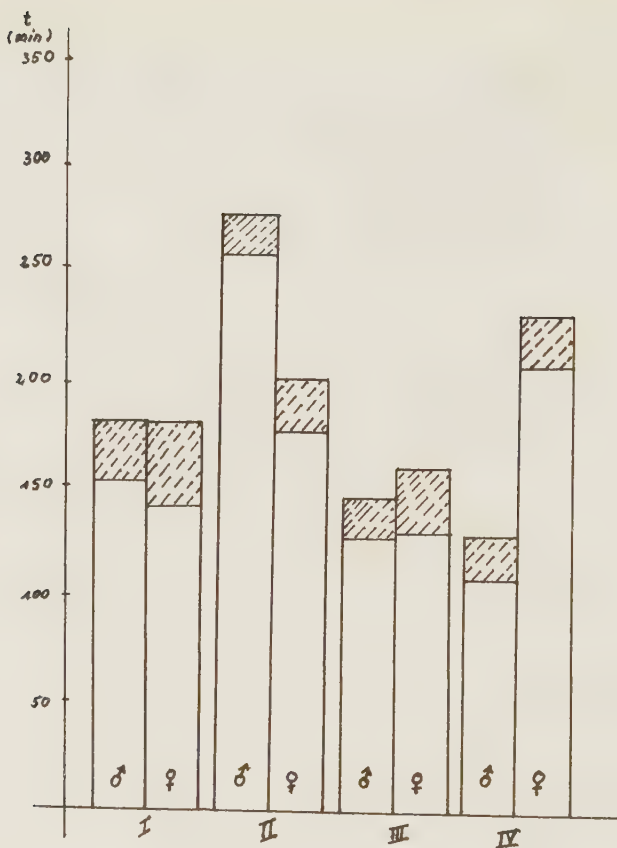


Abbildung I

Wirkungszeit in Minuten (unschraffiert) mit Regressionszeit (schraffiert) getrennt nach Geschlechtern

- I Scandicain 2% + Macrodex 6%
- II Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Macrodex 6%
- III Scandicain 2% + Rheomacrodex 10%
- IV Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10%

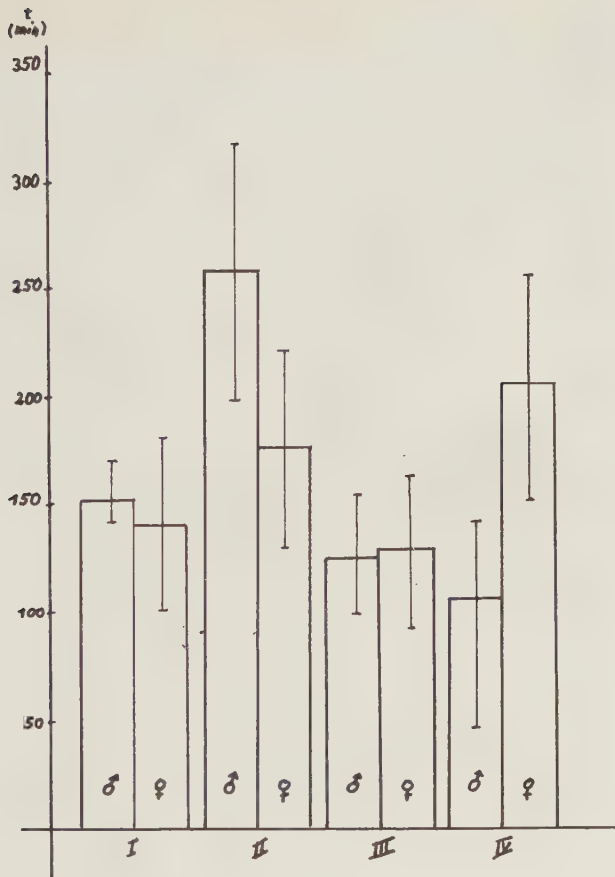


Abbildung II

Wirkungszeit in Minuten mit Standardabweichung getrennt nach Geschlechtern

I Scandicain 2% + Macrodex 6%

II Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Macrodex 6%

III Scandicain 2% + Rheomacrodex 10%

IV Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10%

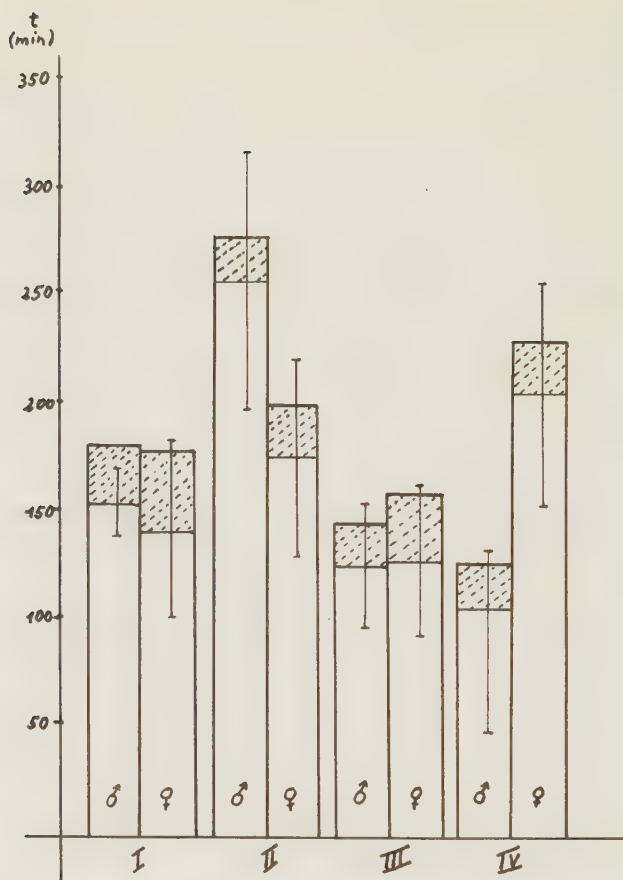


Abbildung III

Wirkungszeit in Minuten (unschraffiert) mit Standardabweichung (Längsstrich) und Regressionszeit (schraffiert) getrennt nach Geschlechtern

I Scandicain 2% + Macrodex 6%

II Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Macrodex 6%

III Scandicain 2% + Rheomacrodex 10%

IV Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10%

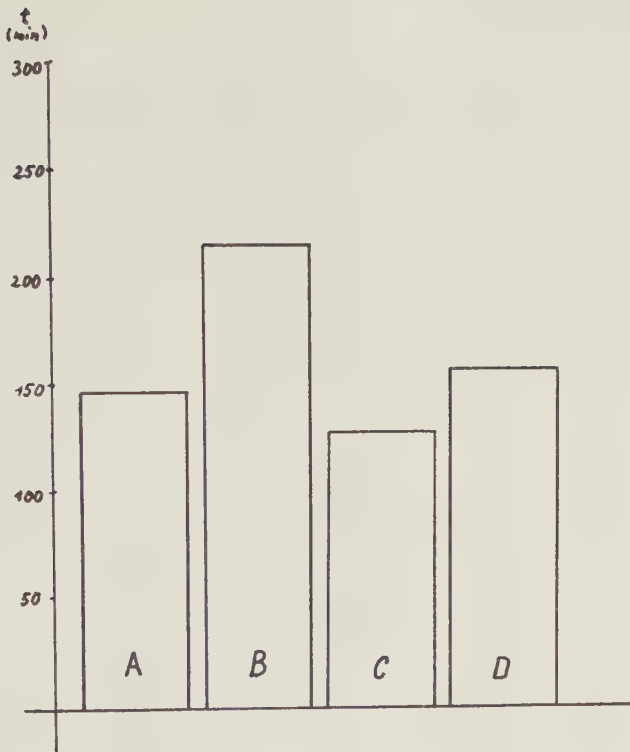


Abbildung IV

Gesamtwirkungszeit in Minuten

A Scandicain 2% + Macrodex 6%

B Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Macrodex 6%

C Scandicain 2% + Rheomacrodex 10%

D Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10%

VARIANZANALYSE

1	42,2	MAQ ₁	/ MAQ ₃ (1,2)	0,0070	-
2	74457,8	MAQ ₂	/ MAQ ₃ (1/2)	12,428	0,01
3	5591,1	MAQ ₃ (1,2)	/ MAQ _R	1,175	-
4	17825,5	MAQ ₄	/ MAQ _{3,4} (1,2)	5,471	-
5	30350,5	MAQ ₅	/ MAQ _{3,5} (1,2)	2,467	-
12	26373,4	MAQ ₁₂	/ MAQ ₃ (1,2)	4,402	-
14	27313,0	MAQ ₁₄	/ MAQ ₃₄ (1,2)	8,283	0,025
15	275,5	MAQ ₁₅	/ MAQ ₃₅ (1,2)	0,022	-
24	3441,1	MAQ ₂₄	/ MAQ ₃₄ (1,2)	1,056	-
25	12728,6	MAQ ₂₅	/ MAQ ₃₅ (1,2)	1,038	-
34(1,2)	3257,8	MAQ ₃₄	/ MAQ _R	0,639	-
35(1,2)	12257,8	MAQ ₃₅	/ MAQ _R	2,405	-
45	5104,7	MAQ ₄₅	/ MAQ _R	1,001	-
124	11363,0	MAQ ₁₂₄	/ MAQ ₃₄	3,487	-
125	2094,3	MAQ ₁₂₅	/ MAQ ₃₅	0,170	-
145	20625,5	MAQ ₁₄₅	/ MAQ _R	4,047	-
245	2232,8	MAQ ₂₄₅	/ MAQ _R	0,438	-
1235	5813,0	MAQ ₁₂₄₅	/ MAQ _R	1,140	-
345(1,2)	5095,3	-	-	-	-

TABELLE I

VP	A	B	C	D
1	145	140	60	95
2	100	400	90	0
3	45	55	30	75
4	5	10	30	45
5	170	285	125	315
6	200	25	250	25
7	275	220	260	245
8	175	265	140	215
9	140	405	115	70
10	145	290	115	150
11	175	265	205	375
12	170	235	110	275

Wirkungszeit in Minuten von jeder Versuchsperson (VP)

A - Scandicain 2% + Macrodex 6%

B - Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Macrodex 6%

C - Scandicain 2% + Rheomacrodex 10%

D - Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10%

TABELLE II

<u>Lösung</u>	<u>o</u>	<u>o</u>	<u>Regression</u>
A	150	140	31
B	257	175	23
C	125	129	27
D	109	205	20

Gesamtwirkungszeit getrennt nach Geschlechtern mit
Regressionszeit

A - Scandicain 2% + Macrodex 6%

B - Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000

C - Scandicain 2% + Rheomacrodex 10%

D - Scandicain 2% mit Adrenalin 1:200 000 + Rheomacrodex 10%

Tabelle III

<u>Lösung</u>	<u>o</u>	<u>MSA</u>	<u>o</u>	<u>MSA</u>
A	150	13,6	140	40,3
B	257	61	175	46
C	125	26,6	129	37,9
D	109	46,5	205	51

Gesamtwirkungszeit getrennt nach Geschlechtern und mittlere
Standardabweichung (MSA)

LEBENS LAUF

Als Tochter des Kaufmanns Rudolf Gertitschke und seiner Ehefrau Otti, geb. Umbach, wurde ich am 16. Oktober 1941 in Kassel geboren.

1948 wurde ich eingeschult und legte 1961 in Bad Hersfeld die Reifeprüfung ab. Von 1961 bis 1963 Ausbildung als Redakteurin bei der Tageszeitung "Darmstädter Echo" in Darmstadt.

Im Herbst 1963 Beginn meines Medizinstudiums an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich 1964 die naturwissenschaftliche und 1966 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im WS 1966 studierte ich in Wien. Mein medizinisches Staatsexamen bestand ich am 3. Juli 1969 in Mainz.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Kreis-krankenhaus Groß Gerau und erhielt meine Approbation am 23. September 1970.

Nach einer Landarztvertretung führte ich vier Monate - von Dezember 1970 bis März 1971 - eine Kassenpraxis in Erbach im Odenwald.

Assistentenzeit von April 1971 bis November 1972 an der Angiologischen Klinik und der Anästhesie Abteilung der Städtischen Kliniken Darmstadt. Seit Dezember 1972 Kassenärztin in einer Gemeinschaftspraxis in Kirchzarten im Schwarzwald.

Im Februar 1972 heiratete ich den Arzt Dr. Karl Zander, im September des gleichen Jahres wurde unser Sohn Martin geboren.

